



Опыт Применения Ингибитора Дпп-4 В Клинической Практике

1. Алиханова Н.М.,
2. Тахирова Ф.А.,
3. Акрамова Г.Г.,
4. Аббосхужаева Л.С.,
5. Мусаханова Ч.Б.,
6. Исамухамедова И.С.

Received 2nd Oct 2023,
Accepted 19th Nov 2023,
Online 30th Dec 2023

^{1,2,3,4,5,6} Республиканский
специализированный
научно-практический медицинский
центр эндокринологии им. академика
Ё.Х. Туракулова, Ташкент, Узбекистан.
Центр поддержки здорового образа
жизни и повышения физической
активности населения, Ташкент,
Узбекистан.

Актуальность: согласно современным рекомендациям по ведению больных СД2 возможно использование разных комбинаций сахароснижающих средств.

Цель исследования: оценить влияние комбинированной терапии ситаглиптином и метформином «Спилотта» на показатели углеводного и жирового обмена у пациентов с СД 2 типа.

Материалы и методы: Методы обследования включали сбор анамнеза, измерение антропометрических показателей. Всем пациентам было проведено определение глюкозы плазмы как натощак, так и постпрандиально, гликированный гемоглобин, липидный профиль, содержание инсулина, проинсулина, С-пептида в крови.

Результаты: В исследовании изучено влияние ситаглиптина в комбинации с метформином и монотерапии метформином на углеводный и жировой обмен у пациентов, нуждавшихся в интенсификации терапии. Согласно полученным данным, через 24 недели положительная динамика HbA1c сопровождалась достоверным снижением средних значений гликемии натощак и постпрандиальной гликемии в I группе, в то время как во II группе (на монотерапии метформином) снижение уровня гликемии не достигло статистической достоверности. В исследовании показано достоверное улучшение функциональной активности β -клеток поджелудочной железы на фоне комбинированной терапии ситаглиптином и метформином, что подтверждалось повышением индекса НОМА- β , уменьшением соотношения проинсулин/инсулин, в отличие от монотерапии метформином, где изменение данных показателей не достигло статистической значимости.

Заключение: в результате интенсификации терапии

путем добавления ситаглиптина к метформину, у больных СД2 типа и ожирением, по сравнению с монотерапией метформином, получены более выраженные, важные негликемические эффекты в виде уменьшения ИМТ. У больных СД 2 типа и ожирением улучшилась функциональная активность β -клеток поджелудочной железы, улучшился гликемический профиль и уровень гликированного гемоглобина..

Цель исследования: сахарный диабет, распространенность, лечение, ситаглиптин, метформин.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность: Распространенность сахарного диабета (СД), и прежде всего СД 2-го типа (СД 2) в мире неуклонно растет. Так, за последние 10 лет число больных СД увеличилось более чем в 2 раза, достигнув 537 млн человек в 2021 г. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации к 2045 г. число больных СД достигнет 783 млн человек [7]. В Республики Узбекистан также отмечается рост распространенности СД. К концу 2022 г. в РУз были зарегистрированы 345 615 пациентов с СД, из них 94% с СД 2 типа [1]. В настоящее время, помимо модификации образа жизни, для снижения уровня глюкозы в крови используются различные классы сахароснижающих препаратов. В США и странах Европы в качестве препарата первой линии для лечения пациентов с СД 2 типа рекомендован метформин, что обусловлено его эффективностью и низкой стоимостью [2;10]. Однако сахарный диабет – это прогрессирующее заболевание, и со временем большинству пациентов для достижения адекватного гликемического контроля потребуется назначение нескольких препаратов. Возможно использование разных комбинаций сахароснижающих средств, при этом рекомендован индивидуальный подбор схемы терапии и выбор в значительной степени будет определяться такими факторами, как предпочтения пациента, переносимость, кратность приема и стоимость препаратов. За последние годы, с появлением новых классов сахароснижающих препаратов, существенно изменились подходы к назначению терапии пациентам с СД 2 [5;13;4]. В РУз были проанализированы терапевтические схемы лечения больных при СД2 по данным НРСД 2007 и 2010 гг. и за 2016 г. Среди больных, принимающих ПССП в различных схемах, 6,09% пациентов в 2007 г. получали комбинированную терапию ПССП в виде «двойной комбинации» (5,84%), либо «тройную комбинацию» (0,21% больных). В 2010 г. количество больных на такой комбинации препаратов возросло до 9,5%, в основном назначалась «двойная» комбинация (8,25%). Через 10 лет, с момента проведения первого регистра количество подобных больных увеличилось уже до 20,84%. Монотерапия ПСМ за аналогичный период времени снизилась почти в 3,5 раза, вместе с тем отметим рост назначений иДПП4 в 2016 г. до 4,6% [1].

Согласно современным рекомендациям по ведению больных СД2 возможно использование разных комбинаций сахароснижающих средств, при этом рекомендован индивидуальный подбор схемы терапии и выбор в значительной степени будет определяться такими факторами, как предпочтения пациента, переносимость, кратность приема и стоимость препаратов [6;15;3;14].

Целью исследования явилось оценить влияние комбинированной терапии ситаглиптином и метформином на показатели углеводного и жирового обмена у пациентов с СД 2 типа.

Материалы и методы.

В исследование вошло 40 пациентов с СД2 от 19 до 70 лет, у которых на монотерапии метформином и диетотерапии показатели HbA1c не достигли целевых уровней. Все пациенты имели ожирение различной степени выраженности. Вместе с тем у всех диагностировали нарушения липидного обмена, но статины пациенты не принимали. Срок наблюдения больных составил с 2019-2021гг. Длительность заболевания составила от 6 месяцев до 10 лет. Средний возраст всех пациентов составил $62,7 \pm 8,6$ года.

Сравнительный анализ 2 групп показал, что клинические группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, длительности заболевания, степени нарушения углеводного и липидного обмена, а также по степени ожирения. По уровню ЛПНП отмечалась статистически достоверная разница между группами, более выраженное повышение отмечалось в основной группе. (Таблица 1)

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	1-группа	2-группа	P между группами
Всего больных абс., (%)	20 (100)	20 (100)	-
Мужчины абс., (%)	10 (50)	8 (40)	-
Женщины абс., (%)	10 (50)	12 (60)	-
Средний возраст (лет)	$52,3 \pm 8,2$	$55,2 \pm 6,4$	$>0,05$
Длительность СД2 (годы)	$2,3 \pm 1,95$	$2,4 \pm 1,43$	$>0,05$
Гликемия натощак (ммоль/л)	$10,1 \pm 2,4$	$10,0 \pm 2,1$	$>0,05$
Постприандиальная гликемия (ммоль/л)	$12,4 \pm 2,2$	$10,5 \pm 1,82$	$<0,05$
HbA1c (%)	$8,8 \pm 1,7$	$8,6 \pm 1,67$	$>0,05$
Общий холестерин (ммоль/л)	$6,78 \pm 0,95$	$6,89 \pm 6,39$	$>0,05$
ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	$34,78 \pm 4,87$	$35,45 \pm 4,3$	$>0,05$
Проинсулин (пмоль/л)	$9,66 \pm 10,49$	$10,02 \pm 12,65$	$>0,05$
Инсулин (мкЕд/мл)	$14,24 \pm 9,3$	$14,72 \pm 8,51$	$>0,05$
С-пептид (нг/мл)	$3,3 \pm 1,6$	$3,2 \pm 1,7$	$>0,05$
НОМА- β	$40,63 \pm 25,99$	$57,05 \pm 35,43$	$>0,05$
НОМА-IR	$5,85 \pm 4,15$	$6,32 \pm 5,0$	$>0,05$

Исследование было проведено в 3 этапа. На первом этапе в зависимости от тактики лечения больных разделили на 2 группы. В 1-ю группу (основную) вошли 20 пациентов с СД2 и избыточным весом, которых вели на комбинации метформин 2000 мг/сут + ситаглиптин 100 мг/сут (Спилотта 50/1000 по 1 табл 2 раза в день). При этом, до включения в исследование пациенты данной группы получали монотерапию метформином в дозе 2000 мг/сут. 2-ю группу (сравнения) составили 20 пациентов на монотерапии метформином в дозе 2000 мг/сутки. До включения в исследование пациенты находились на диетотерапии. После формирования клинических групп всем пациентам проведено клинико-инструментальное, а также лабораторное обследование.

На втором этапе больным в течение 24 нед проведена терапия: в основной группе пациентам на монотерапии метформином отменили метформин и добавили «Спилотта 50/1000 мг/сут», в группе сравнения пациентам на диетотерапии назначили метформин в дозе 2000 мг/сут. Доза метформина титровалась по схеме постепенно. Контроль эффективности и безопасности терапии, а также – соблюдения больными протокола исследования осуществлялся с помощью ежемесячного динамического наблюдения.

На третьем этапе, через 24 недели терапии, все больные повторно проходили обследование в том же объеме, что и на первом этапе. Проведен анализ эффективности терапии. До включения в исследование пациенты подписали информированное согласие.

Методы обследования включали сбор анамнеза, измерение антропометрических показателей (рост, масса тела, ИМТ, окружность талии, окружность бедер и их соотношение). Всем пациентам было проведено определение глюкозы плазмы натощак, постпрандиально, гликированный гемоглобин, липидный профиль, содержание инсулина, С пептида в крови.

Для оценки липидного профиля определяли уровни общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови, после 12-часового голодания ферментативным колориметрическим методом на автоматических анализаторах

Инсулинорезистентность и функциональную активность β -клеток определяли с использованием индексов HOMA-IR и HOMA- β . Функциональную активность β -клеток оценивали по формуле Matthews D.R. с соавт. (1985 г.). $HOMA-\beta = (20 \times ИРИ(мкЕд/мл)) / (Гликемия \text{ натощак}(ммоль/л) - 3,5)$. Выраженность инсулинорезистентности определяли с помощью индекса HOMA-IR, предложенный Matthews D.R. с соавт. (1985 г.). $HOMA-IR = (Гликемия \text{ натощак}(ммоль/л) \times ИРИ(мкЕд/мл)) / 22,5$. Показатель индекса HOMA-IR $< 2,77$ классифицировали нормальным.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ Statistica 8. Для оценки различия показателей до и после лечения использовался критерий Уилкоксона. Различие динамики в целевой и контрольной группе определялось тестом U-критерий Манна-Уитни. Парные взаимосвязи показателей определялись коэффициентом ранговой корреляции Спирмена. Для проверки статистических гипотез о виде распределения был применен критерий Шапиро-Уилкса. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05.

Результаты:

В данной работе нами изучались изменения антропометрических показателей, таких как: окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) и индекс массы тела (ИМТ) (табл.2).

Таблица 2. Динамика антропометрических показателей

Антропометрические показатели	Основная группа			p	Группа сравнения			p
	Исходно (%)	Через 24 недели	Динамика см, (%)		Исходно (%)	Через 24 недели (%)	Динамика см, (%)	
ОТ	113,5 \pm 6,2	107,4 \pm 5,7	6,1 \pm 4,71 (5,88%)	<0,001	115,3 \pm 6,8	112,7 \pm 5,3	2,42 \pm 1,06 (2,18%)	<0,001
ОТ/ОБ	0,95 \pm 0,06	0,91 \pm 0,05	3,28%	<0,001	0,94 \pm 0,03	0,89 \pm 0,02	0,98%	<0,001
ИМТ (кг/м ²)	36,4 \pm 1,3	34,64 \pm 1,1	1,76 \pm 1,33 (5,29%)	<0,001	37,8 \pm 2,6	36,9 \pm 1,3	0,76 \pm 0,25 (1,96%)	<0,001
Масса тела (кг)	111,7 \pm 6,3	106,7 \pm 4,2	4,83 \pm 3,22 (5,2%)	<0,001	118 \pm 5,4	116,7 \pm 3,2	1,9 \pm 0,94 (2,07%)	<0,001

Анализ полученных результатов показал, что у больных СД2 и ожирением через 24 недели терапии в обеих группах отмечалось достоверное снижение всех антропометрических показателей, однако более выраженные статистически значимые различия наблюдались в I группе. ИМТ снизился в среднем в I группе на 1,76 \pm 1,33 (5,29%), $p < 0,001$, во II группе на 0,76 \pm 0,25 (1,96%), $p < 0,001$. Масса тела в I группе в среднем снизилась на 4,83 \pm 3,22 кг (5,2%), $p < 0,001$, во II группе на 1,9 \pm 0,94 кг (2,07%), $p < 0,001$. ОТ уменьшилась в I группе в среднем на 6,1 \pm 4,71 см (5,88%), $p < 0,001$; во II группе в среднем на 2,42 \pm 1,06 (2,18%), $p < 0,001$.

Соответственно соотношение окружности талии/окружности бедер в I группе уменьшилось с $0,95 \pm 0,06$ до $0,91 \pm 0,05$ (3,28%), $p < 0,001$, во II группе с $0,94 \pm 0,03$ до $0,89 \pm 0,02$ (0,98%), $p < 0,001$.

Уменьшение ОТ, а также соотношения ОТ/ОБ указывает на снижение количества висцерального жира, а значит, предполагает снижение инсулинорезистентности и гиперинсулинемии – основы метаболического синдрома.

Анализ полученных результатов показал, что у больных СД2 и ожирением получавших комбинированную терапию ситаглиптином и метформином через 24 недели наблюдалось достоверное улучшение показателей углеводного обмена. Средние показатели гликемии натощак статистически достоверно снизились с $10,1 \pm 2,4$ ммоль/л до $7,3 \pm 1,5$, в среднем на 2,8 ммоль/л ($p < 0,01$) (Рис.1).

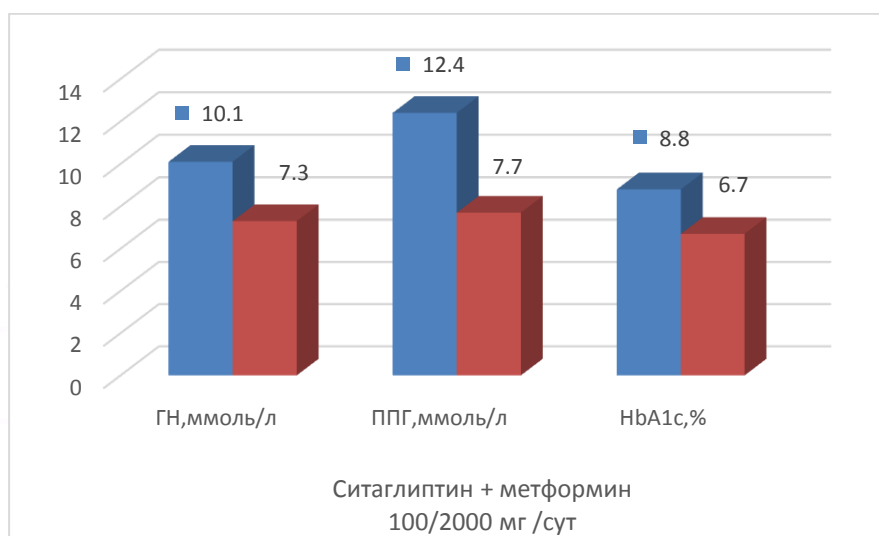


Рисунок 1. Динамика показателей углеводного обмена в основной группе

В группе сравнения показатели углеводного обмена также имели положительную динамику. Глюкоза натощак в среднем снизилась на 1,4 ммоль/л, со средних значений $10,0 \pm 2,1$ до лечения и $8,6 \pm 1,9$ ммоль/л после 3-х месяцев наблюдения ($p < 0,05$) (Рис.2).

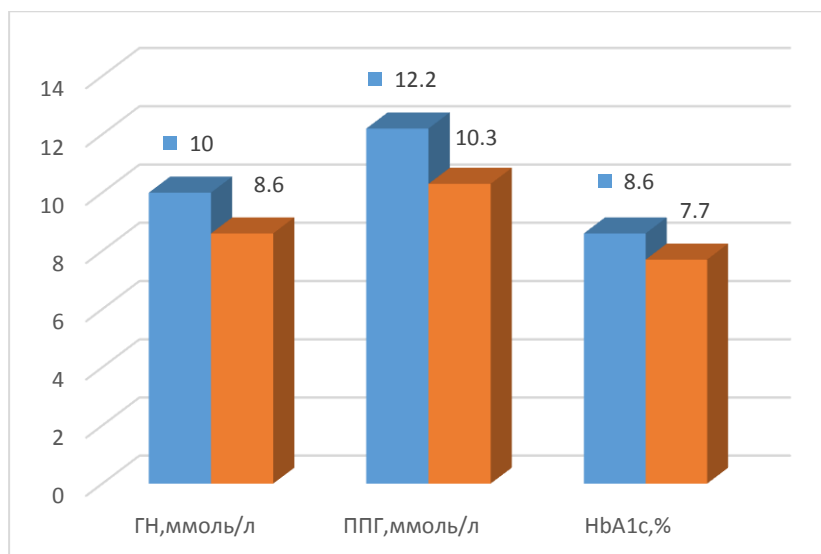


Рисунок 2. Динамика показателей углеводного обмена в группе сравнения

Постпрандиальная гликемия в основной группе снизилась с $12,4 \pm 2,2$ ммоль/л до $7,7 \pm 1,8$, в среднем на 4,7 ммоль/л ($p < 0,001$), а в группе сравнения в среднем на 1,9 ммоль/л не достигнув статистической значимости ($p > 0,05$).

Уровень HbA1c достоверно снизился в основной группе в среднем на $2,12 \pm 1,18\%$ ($p < 0,01$) где исходно средние значения составили 8,8% и после 3-х месяцев лечения 6,7%. Вместе с тем в группе сравнения исходно показатель HbA1c в среднем был 8,6% и через 3 месяца после лечения снизился на 0,9%, составив 7,7% ($p < 0,05$).

Нами был проведен анализ распределения больных по уровню HbA1c (%), который показал, что исходно больных с показателями ниже 6,5% не было, в диапазоне 6,6-7,0% было 34,7% и выше 7% оставшаяся часть больных. Через 24 недели количество больных с HbA1c меньше 7% увеличилось почти в 2 раза и соответственно выше 7% количество больных уменьшилось также почти в 2 раза (табл.3).

Таблица 3. Распределение больных по уровню HbA1c (%)

Показатели HbA1c	Исходно (%)	Через 24 недели (%)
<6,5%	0	$56,6 \pm 6,2$
6,6-7,0%	$34,7 \pm 5,1$	$11,3 \pm 2,5$
>7,0%	$65,3 \pm 7,6$	$32,1 \pm 4,7$

При анализе липидного профиля отмечалась достоверная положительная динамика в обеих группах ОХ, ЛПВП. Различия между группами отмечались только в динамике ЛПНП и ТГ; ЛПНП в I группе снизились на $0,78 \pm 0,5$ ммоль/л (17,43%), $p < 0,001$, во II группе на $0,37 \pm 0,17$ ммоль/л (9,63%), $p < 0,001$; в I группе ТГ снизились на $1,33 \pm 1,16$ ммоль/л (28,15%), $p < 0,001$, во II группе на $0,63 \pm 0,39$ ммоль/л (15,19%), $p < 0,001$ (Рис 3).

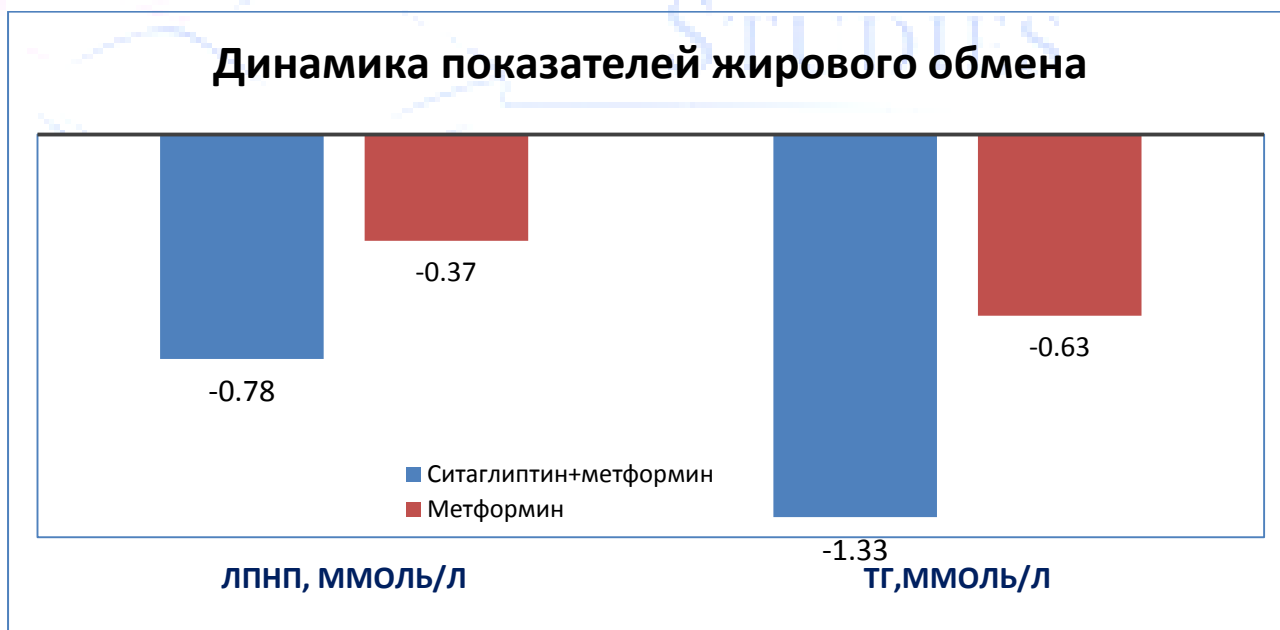


Рис. 3. Динамика показателей жирового обмена

Определенный научно-практический интерес представляют данные анализа состояния функции β -клеток поджелудочной железы. Так, в группе комбинированной терапии ситаглиптином и метформином отмечалось достоверное увеличение индекса НОМА- β в среднем на $23,4 \pm 22,6$ усл. ед. (33,06%), $p < 0,0001$, в отличие от группы, получавшей монотерапию метформином, где

повышение данного показателя не достигло статистической значимости и составило, в среднем, $4,86 \pm 1,63$ усл. ед. (11,08%), $p > 0,05$.

Кроме того, получено статистически значимое снижение уровня базального инсулина в обеих группах. Так, на фоне терапии ситаглиптином в сочетании с метформином уровень инсулина снизился в среднем на $3,45 \pm 5,26$ мкЕд/мл (15,68%), $p < 0,001$, а при использовании монотерапии метформином снижение базального инсулина составило в среднем $1,63 \pm 2,17$ мкЕд/мл (7,57%), $p < 0,001$.

Это следует рассматривать как положительное влияние ситаглиптина на функцию β -клеток поджелудочной железы в долгосрочном плане.

Важно отметить, что уровень С-пептида на фоне комбинированной терапии увеличился на $1,42 \pm 1,62$ нг/мл (55,83%), $p < 0,0001$, в то время как в группе монотерапии метформином – в среднем на $0,16 \pm 0,13$ нг/мл (6,3%), ($p < 0,05$), что может быть следствием снижения глюкозо- и липотоксичности, а также следствием непосредственного влияния ситаглиптина на функцию β -клеток поджелудочной железы. (Рисунок 4)

НОМА-IR снизился достоверно в обеих группах, но статистически значимых различий в динамике между группами не отмечено. В I группе уменьшился на $2,36 \pm 2,49$ усл.ед. (32%), $p < 0,0001$, во II группе – на $2,10 \pm 2,52$ усл.ед. (11,05%), $p < 0,0001$.

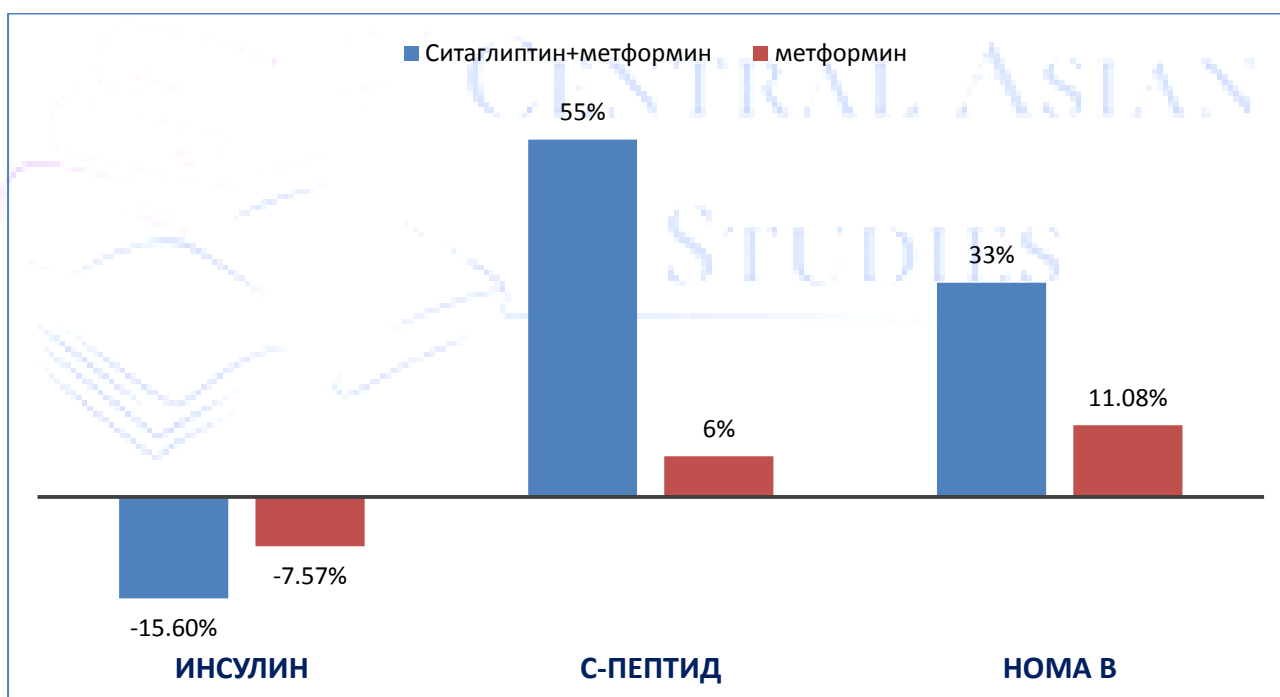


Рис 4. Динамика функции β - клеток поджелудочной железы

Основной целью настоящего исследования было оценить влияние комбинированной терапии ситаглиптином и метформином на показатели углеводного и жирового обмена у пациентов с СД 2 типа.

В исследование включены 40 больных от 19 до 70 лет с сахарным диабетом 2 типа. Срок наблюдения больных составил с 2019-2021гг. Длительность заболевания составила от 6 месяцев до 10 лет. Средний возраст у больных которых вели на комбинации метформин + ситаглиптин $52,3 \pm 8,2$ лет, а у больных на монотерапии метформином $55,2 \pm 6,4$ лет.

Согласно полученным данным, через 24 недели положительная динамика HbA1c сопровождалась достоверным снижением средних значений гликемии натощак и постпрандиальной гликемии в I группе, в то время как во II группе (на монотерапии метформином) снижение уровня гликемии не достигло статистической достоверности. Несмотря на распространенное мнение о нейтральном влиянии ингибиторов ДПП-4 на вес, мы показали, что при добавлении ситаглиптина к метформину наблюдалось более выраженное снижение массы ИМТ, по сравнению с группой пациентов, где использовалась монотерапия метформином.

Кроме того, в исследовании показано достоверное улучшение функциональной активности β -клеток поджелудочной железы на фоне комбинированной терапии ситаглиптином и метформином, что подтверждалось повышением индекса НОМА- β , в отличие от монотерапии метформином, где изменение данных показателей не достигло статистической значимости.

Заключение:

В исследовании изучено влияние ситаглиптина в комбинации с метформином и монотерапии метформином на углеводный и жировой обмены у пациентов, нуждавшихся в интенсификации терапии. Согласно полученным данным, через 24 недели положительная динамика HbA1c сопровождалась достоверным снижением средних значений гликемии натощак и постпрандиальной гликемии в I группе, в то время как во II группе (на монотерапии метформином) снижение уровня гликемии не достигло статистической достоверности. Важным преимуществом в нашем исследовании явилось то, что, несмотря на распространенное мнение о нейтральном влиянии ингибиторов ДПП-4 на вес, мы показали, что при добавлении ситаглиптина к метформину наблюдалось более выраженное снижение массы ИМТ, уменьшение депо висцерального жира, по сравнению с группой пациентов, где использовалась монотерапия метформином. Какой «чистый» вклад сочетания ингибитора ДПП-4 + метформин, а какой – изменение стиля жизни в обеих группах, – определить в данной работе невозможно, поэтому требуются дальнейшие проспективные исследования с количественным учетом энергозатрат.

Кроме того, в исследовании показано достоверное улучшение функциональной активности β -клеток поджелудочной железы на фоне комбинированной терапии ситаглиптином и метформином, что подтверждалось повышением индекса НОМА- β , в отличие от монотерапии метформином, где изменение данных показателей не достигло статистической значимости.

Наше исследование продемонстрировало важную роль коррекции нарушений жирового обмена в улучшении гликемического контроля у больных СД2 и ожирением. Регрессия ИМТ, массы тела, что привело к улучшению показателей углеводного и жирового обменов. Вопреки распространенному мнению, ситаглиптин рассматривается нами как препарат, способствующий снижению веса. Работа демонстрирует, что в конечном итоге уменьшение депо висцерального жира играет ключевую роль в коррекции нарушений углеводного обмена. Показатели липидного профиля и гликемического контроля значительно улучшаются по мере патогенетического воздействия на массу тела пациента, а также структуру его жировой ткани.

ВЫВОДЫ.

1. В результате интенсификации терапии путем добавления ситаглиптина к метформину, у больных СД2 типа и ожирением, по сравнению с монотерапией метформином, получены более выраженные, важные негликемические эффекты в виде уменьшения ИМТ и массы тела, что является ведущим патогенетическим механизмом улучшения гликемического контроля.

2. Использование комбинированной терапии ситаглиптином и метформином у больных СД 2 типа и ожирением привело к улучшению функциональной активности β -клеток поджелудочной железы, в виде повышения индекса НОМА- β и уменьшения соотношения проинсулин/инсулин.
3. Использование у больных СД 2 типа и ожирением комбинированной терапии ситаглиптином и метформином привело к улучшению гликемического профиля и гликированного гемоглобина.

Литература.

1. Алиханова Н.М., Акбаров З.С., Норматова Н.М. Инвалидность и смертность вследствие сахарного диабета в Республике Узбекистан и в регионах по данным национального регистра/ Теоретической и Клинической Медицины. 2017 №5 стр. 57-63.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(1S1):1–144. [Dedov I.I.,
3. Boccardi V., Mecocci P. DPP-4 inhibitors: meeting the needs of the very old population. *Acta Diabetol.* 2019;56(7):819. DOI: 10.1007/s00592-019-01329-2.
4. Chen K., Kang D., Yu M. et al. Direct head-to-head comparison of glycaemic durability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of long-term randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(4):1029–1033. DOI: 10.1111/dom.13147.
5. Deacon C.F. Physiology and Pharmacology of DPP-4 in Glucose Homeostasis and the Treatment of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10:80. DOI: 10.3389/fendo.2019.00080.
6. Demidova T.Yu., Kozhevnikov A.A. Trust and VERIFY: the role of combined treatment with metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in new-onset diabetes type 2 Russian Medical Inquiry. 2020;4(6):334–339 (in Russ.)). DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-334-339.
7. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>. Accessed 14 February 2020.
8. Kim G., Lim S., Kwon H.S. et al. Efficacy and safety of evogliptin treatment in patients with type 2 diabetes: A multicentre, active-controlled, randomized, double-blind study with open-label extension (the EVERGREEN study). *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(9):1527–1536. DOI: 10.1111/dom.14061.
9. Liu D., Jin B., Chen W., Yun P. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019;20(1):15. DOI: 10.1186/s40360-019-0293-y.
10. Makrilakis K. The Role of DPP-4 Inhibitors in the Treatment Algorithm of Type 2 Diabetes Mellitus: When to Select, What to Expect. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(15):2720. DOI: 10.3390/ijerph16152720.4.
11. McGuire D.K., Alexander J.H., Johansen O.E. et al. CARMELINA Investigators. Linagliptin Effects on Heart Failure and Related Outcomes in Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular and Renal Risk in CARMELINA. *Circulation.* 2019;139(3):351–361. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038352.

12. Oliveira B.C., Marques V.B., Brun B.F. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition prevents vascular dysfunction induced by β -adrenergic hyperactivity. *Biomed Pharmacother.* 2019;113:108733. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108733.
13. Roussel R., Duran-García S., Zhang Y. et al. Double-blind, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of continuing or discontinuing the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when initiating insulin glargine therapy in patients with type 2 diabetes: The CompoSIT-I Study. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(4):781–790. DOI: 10.1111/dom.13574.
14. Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O.E. et al. CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(1):69–79. DOI: 10.1001/jama.2018.18269.
15. Sesti G., Avogaro A., Belcastro S. et al. Ten years of experience with DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2019;56(6):605–617. DOI: 10.1007/s00592-018-1271-3.

